

ФАРМАКОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-14-19

ВЛИЯНИЕ АНАЛОГОВ ПРОГЕСТЕРОНА НА ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ ГЕТЕРОТОПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЭНДОМЕТРИОЗА

М. А. Петросян^{1*}, Н. Н. Балашова¹, Л. С. Полянских¹, Е. В. Базиян¹, Т. Г. Траль¹,
Л. Х. Фасахутдинова², А. В. Разыграев^{1, 3}, Н. С. Сапронов⁴

Дана оценка экспериментальной модели эндометриоза на крысах при разной локализации имплантированной ткани и изучено влияние высокоактивных аналогов прогестерона на эндометриоидные очаги. Моделирование эндометриоза проводили ауто-трансплантацией фрагментов эндометрия на переднюю брюшную стенку и брыжейку тонкой кишки. В качестве испытуемых соединений использовали синтетические производные 17α -гидроксипрогестерона — ацетомепрегенол и бутагест, проявившие высокую гестагенную активность в экспериментах *in vivo*. В качестве препарата сравнения применяли диеногест. Все стероиды вводили в дозе 1 мг/кг перорально (внутрижелудочно через зонд) ежедневно в течение 3 недель после проведения диагностической лапаротомии, во время которой подтверждали жизнеспособность имплантированной ткани. Эффективность гестагенов определяли по изменению объема имплантов и их резорбции. Проводили морфологическое исследование ткани импланта. На фоне применения ацетомепрегенола объем имплантов при расчете медиан уменьшается до 18,6 % от исходных значений, тогда как в случае диеногеста — до 32,5 % ($p = 0,0451$ и $0,0449$ для однократных сравнений с контрольной группой, соответственно). Бутагест также уменьшал объем очагов эндометриоза, однако статистически значимых различий с контрольной группой не выявлено. Проведенное пилотное исследование дает основание для дальнейшего изучения дозозависимого эффекта ацетомепрегенола, его механизма действия и безопасности.

Ключевые слова: эндометриоз; гестагены; хирургическое моделирование эндометриоза; диеногест; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Аналоги прогестерона (гестагены, прогестины) нашли широкое применение в разных областях медицины и прежде всего в акушерстве и гинекологии. Основной фармакологический эффект соединений гестагенного ряда заключается в способности вызывать секреторную трансформацию эндометрия. Это свойство гестагенов сделало их незаменимыми в репродуктологии при подготовке эндометрия к имплантации, а также при лечении целого ряда гинекологических заболеваний, связанных с доброкачественными гиперпластическими процессами женской репродуктивной системы — гиперплазия эндометрия, миома матки, эн-

дометриоз. Эндометриоз — процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию, в результате чего в брюшной полости появляются очаги эндометриоза, в которых происходят циклические микрорвотечения с персистирующим воспалительным процессом, приводящим к развитию спаечной болезни и хроническим тазовым болям.

Эндометриоз представляет собой важнейшую проблему современной гинекологии, являясь одним из самых распространенных заболеваний женской репродуктивной системы и одной из основных причин бесплодия. Несмотря на многочисленные работы в области изучения эндометриоза, существенного прогресса в его диагностике и лечении не наблюдается. Существующие подходы к терапии данного заболевания направлены в основном на устранение симптомов, а не на лечение базовых механизмов эндометриоидной болезни [7]. Лекарственные методы лечения имеют недостаточно доказательных данных относительно эффективности выбора тех или иных препаратов [3]. По-

¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, Россия, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; e-mail: marga@labpharm.spb.ru

² Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9.

³ Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Россия, 197376, ул. Профессора Попова, д. 14.

⁴ Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12.

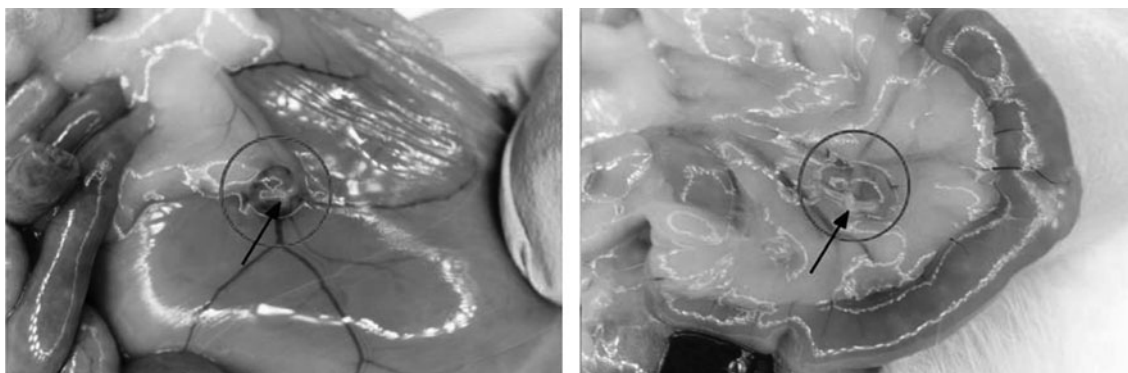


Рис. 1. Кистозные образования (выделены окружностью красного цвета) на передней брюшной стенке (слева) и брыжейке тонкой кишки (справа) через 14 дней после хирургического моделирования эндометриоза у крыс во время проведения диагностической лапаротомии. Стрелка указывает на остатки шовного материала, используемого для фиксации импланта.

этому поиск новых подходов к терапии эндометриоза остается актуальной задачей.

В настоящее время в лечении больных эндометриозом, наряду с хирургическим удалением очагов, ведущее место занимает гормональная терапия. Согласно современным представлениям к первой линии фармакотерапии эндометриоза относят монотерапию прогестинами, поскольку согласно доказательным данным, они позволяют не только устранить боль и осуществить регресс уже имеющихся очагов заболевания, но также предотвратить развитие новых поражений [3, 5].

Несмотря на разнообразие препаратов гестагенного ряда их выбор для лечения эндометриоза не широк. Высокую клиническую эффективность и безопасность демонстрирует препарат диеногест [4, 6]. Он относится к прогестинам четвертого поколения, сочетая в себе свойства как производных 19-нортестостерона, так и производных прогестерона. В ряду новых синтетических производных 17 α -гидроксипрогестерона нами была установлена высокая гестагенная активность нескольких его представителей [1]. Два наиболее активных соединения были отобраны для изучения на экспериментальной модели эндометриоза. Среди существующих моделей эндометриоза была выбрана апробированная нами ранее модель аутотрансплантации фрагментов матки в перитонеальную полость самок крыс [2]. Модель показала высокую эффективность и в определенных модификациях широко используется для изучения эффектов различных групп лекарственных препаратов. Однако, по мнению экспертов, анализирующих систематические обзоры, отсутствие стандартизации в дизайне и интерпретации данных создают значительные сложности в сопоставлении результатов исследований, полученных разными научными группами [8, 11].

Целью настоящего исследования явилась оценка экспериментальной модели эндометриоза на крысах при разной локализации имплантированной ткани и сравнительное изучение эффективности новых анало-

гов прогестерона в терапии хирургически индуцированного эндометриоза.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили на половозрелых самках крыс линии Вистар массой 170 – 250 г. Все лабораторные животные были получены из ФГУП “Питомник лабораторных животных “Рапполово” и содержались в регламентированных условиях вивария ФГБНУ “НИИ АГиР им. Д. О. Отта” при соблюдении всех правил содержания лабораторных животных (время и порядок проведения карантина, маркировка всех особей, постоянный санитарный контроль, стандартный пищевой рацион, свободный доступ к воде и корму, автоматический режим освещения “день:ночь” 12:12 ч).

Для проведения хирургического моделирования эндометриоза были отобраны самки с регулярным 4 – 5 дневным эстральным циклом. Мониторинг эстрального цикла проводили ежедневно в течение 2 недель. Все операции выполняли на стадии эструс, стандартизируя условия трансплантации фрагментов матки, находящихся в одинаковой стадии эстрального цикла. Операцию проводили под общей анестезией животных препаратом Zoletil-100 (Virbac S. A., Франция) в дозе 10 мг/кг при внутривентральном введении. Освободили место хирургического доступа (брюшную часть туловища) от шерстного покрова и фиксировали животных в положении “лежа на спине”. Поверхность кожи обрабатывали антисептическим раствором и накрывали стерильной салфеткой.

Хирургическое моделирование эндометриоза проводили согласно методу M. W. Vernon, E. A. Wilson с модификациями [12]. Доступ в брюшную полость животных проводили путем лапаротомии. В нижней трети туловища выполняли вертикальный срединный разрез на коже около 2 см, а затем послойно на подкожной жировой клетчатке и брюшине, через который извлекали правый рог матки. Перевязку рога осуществляли в области маточно-трубного перехода и на 1 см выше места бифуркации рогов. Фрагмент рога

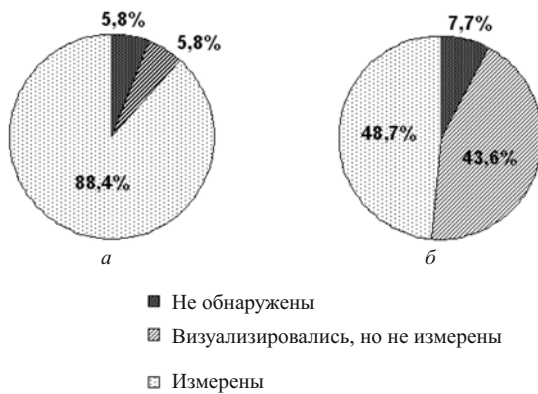


Рис. 2. Состояние имплантированной ткани в сайтах имплантации через 2 недели после моделирования эндометриоза в зависимости от места локализации: *а* — трансплантация имплантата на переднюю брюшную стенку; *б* — на брыжейку тонкой кишки. Здесь количество имплантов на левой и правой стенках брюшины суммировано.

матки между лигатурами (≈ 1 см) иссекали. Удаленный участок матки переносили в стерильную чашку Петри в 1 мл стерильного физиологического раствора, вскрывали вдоль со стороны прикрепления маточной брыжейки и вырезали 3 равные части размером 2×2 мм ($\pm 0,2$ мм). Затем проводили аутотрансплантацию фрагментов ткани матки на 3 участка, расположенные в брюшной полости животного. Размещали 2 имплантата на передней брюшной стенке в области локализации крупных сосудов, справа и слева от срединного разреза таким образом, чтобы эндометрий был ориентирован в сторону мезотелия. Один имплант трансплантировали на брыжейку тонкой кишки в месте разветвления кровеносных сосудов, ориентируя эндометрием к эпителию брыжейки. Фиксацию имплантов проводили с помощью шовного материала VICRYL*Plus Antibacterial/resorbaarbeer (0–4) (Johnson&Johnson, Бельгия). Всем животным во время операции по моделированию эндометриоза была проведена двусторонняя овариэктомия, что позволило избежать образования кист яичников и унифицировать гормональный фон животных. Перед закрытием операционной раны проверяли гемостаз, в случае необходимости лигировали сосуды. Для закрытия операционной раны на брюшине накладывали непрерывный шов, на коже — отдельные п-образные швы с использованием шовного материала VICRYL Plus Antibacterial/anresorbaarbeer (0–2) (Johnson&Johnson, Бельгия). Поверхность послеоперационной раны обрабатывали 5 % спиртовым раствором йода и антибактериальным препаратом “Ксероформ”.

Выбор данной методики хирургически индуцированного эндометриоза объясняется результатами нашего предварительно проведенного исследования, согласно которому при моделировании эндометриоза на естественном эстрогенном фоне формирование и разрастание имплантированной ткани эндометрия в нехарактерном для нее месте происходит не более чем у

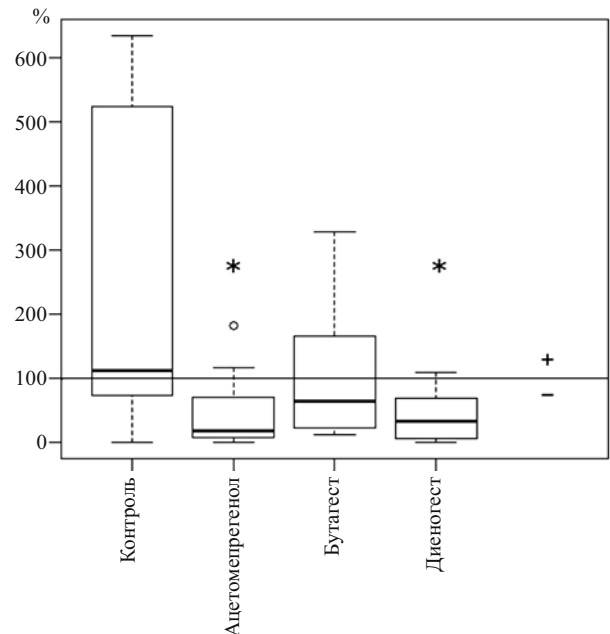


Рис. 3. Суммарный объем эндометриодных гетеротопий после лечения в процентах от суммарного объема гетеротопий, сформированных при моделировании заболевания. Жирная линия внутри каждого бокса обозначает медиану. Нижняя и верхняя границы бокса — 25-й и 75-й перцентили (1-й и 3-й квартили). “Усы” — наименьшее и наибольшее значения в группе, кружки — выбросы. Значения ниже 100 % — регрессия гетеротопий (0 % — полная регрессия); выше 100 % — увеличение объема гетеротопий.

30 % (3 из 11) животных. Создание эстрогеннасыщенного гормонального фона способствует формированию эндометриодных образований более чем у 70 % (5 из 7) животных, а проведение овариэктомии с последующим назначением эстрогенов значительно повышает эффективность моделирования эндометриоза до 90 % (13 из 15) животных.

С целью профилактики послеоперационных осложнений в день операции и на протяжении 2 последующих дней животные получали антибактериальную терапию препаратом лендацин (цефтриаксон, Лес d.d., Словения) внутримышечно в дозе 100 мг/кг. Сразу после операции животным вводили нестероидный противовоспалительный препарат кетонал (кетопрофен, Лес d.d., Словения) внутримышечно в дозе 40 мг/кг. Кожный шов ежедневно обрабатывали антисептиками до момента заживления раны. После экспериментального моделирования эндометриоза всем животным назначали заместительную гормональную терапию этинилэстрадиолом (синтезирован в Лаборатории биотехнологии стероидов Института биоинженерии ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва) (содержание основного вещества 99 % (ТСХ)). Инъекции эстрогена в дозе 50 мкг/кг в масляном растворе (оливковое масло) проводили внутримышечно, начиная со дня операции дважды в неделю до окончания эксперимента [4, 8].

Спустя 2 недели после первой операции проводили повторную лапаротомию для оценки жизнеспособно-

сти и определения размеров имплантов в 3 плоскостях. Техника и условия выполнения оперативного вмешательства были аналогичны первой лапаротомии. При условии возможности визуализации и проведения замеров с помощью медицинского компактного штангенциркуля (HEBU HB 7378 – 02, Германия) одного и более имплантов животных оставляли в эксперименте и рандомизировали на 4 группы. При отсутствии всех 3 имплантов (потеря, отторжение и резорбция ткани) или невозможности их измерения животных выводили из эксперимента.

В течение последующих 3 недель животным экспериментальных групп вводили ежедневно перорально (внутрижелудочно через зонд) синтетические гестагенные соединения в дозе 1 мг/кг: 1-я группа ($n = 11$) получала масляный (оливковое масло) раствор ацетомепрегенола (3 β ,17 α -диацетилокси-6-метилпрегна-4,6-диен-20-он) (содержание основного вещества 98 % (ТСХ)); 2-я группа ($n = 9$) — масляный (оливковое масло) раствор бутагеста (17 α -ацетокси-3 β -бутаноилокси-6-метилпрегна-4,6-диен-20-он) (содержание основного вещества 98 % (ТСХ)); 3-я группа ($n = 11$) — препарат-сравнения диенгест (Bayer Schering Pharma AG, Германия) в виде таблетированной формы, растворенной в виде суспензии в воде для инъекций. При выборе дозы для испытуемых гестагенов основывались на диапазоне доз препарата-сравнения, показавшего высокую эффективность в работе Y. Katsuki, et al. [8]. Испытуемые соединения ацетомепрегенол и бутагест синтезированы в Лаборатории биотехнологии стероидов Института биоинженерии ФИЦ Биотехнологии РАН (Москва) к.х.н. В. А. Андриюшиной. Крысы контрольной группы ($n = 12$) в те же сроки получали перорально эквивалентное количество растворителя (оливковое масло).

Через 3 недели применения препаратов животных выводили из эксперимента, используя глубокий ингаляционный наркоз. Проводили вскрытие, давали визуальную макроскопическую оценку имплантов. Отмечали наличие резорбции имплантированной ткани. В случае сохранения объемных образований с помощью медицинского компактного штангенциркуля проводили их замеры в 3 плоскостях и иссекали из окружающих тканей для гистологического анализа. Иссеченный материал фиксировали в 10 % забуференном формалине, обезвоживали в 4 сменах изопропилового спирта по 45 мин, выдерживали в парафине при 57 °С в течение 2 ч и заливали в блоки. Гистологические срезы толщиной 4 – 6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Проводили морфологическое исследование всех взятых образцов на наличие эндометриозной ткани в имплантах. При отсутствии таковой имплант исключали из анализа. Число исключенных из дальнейшего анализа имплантов составляло 3 – 6 % в каждой группе от общего числа исследованного материала. Причиной исключения импланта являлось обнаружение в гистологическом препарате фиброз-

но-мышечной и жировой ткани с экссудативным воспалением. Влияние применяемых препаратов на эндометриозные гетеротопии оценивали по состоянию имплантов на момент вскрытия животных (резорбция ткани, объемное образование, киста) и после проведения гистологического исследования имплантов. В случае обнаружения объемного образования или кисты с подтвержденным диагнозом эндометриоз вычисляли их объем. Объем имплантов рассчитывали по формуле объема эллипсоида: $V = 4/3 \cdot \pi \cdot abc$, где a , b и c — 3 полуоси эллипсоида. Проводили попарное сравнение объема имплантов до и после лечения. Экспериментальные группы животных сравнивали с контрольной группой. Для этого сравнения объемы гетеротопий разной локализации суммировали для каждого отдельного животного (объемы выборок равны количеству животных в группе).

Для сравнения разных сайтов трансплантации по наличию/отсутствию возможности проведения замеров, а также при сравнении каждой из 2 (левой и правой) стенок брюшины с брыжейкой по наличию/отсутствию кист использовали критерий Мак – Нимара с поправкой Йейтса. Сравнение независимых групп при испытании препаратов проводили с помощью критерия Краскела – Уоллиса с последующим применением критерия Манна – Уитни для попарных сравнений. Ввиду разведывательного (пилотного) характера проводимого исследования поправка на повторные (множественные) сравнения не применялась.

Анализ данных проводили с использованием программной среды R (версия 3.4.0) [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка экспериментальной модели эндометриоза

В результате проведения операций по хирургическому моделированию эндометриоза аутотрансплантацией фрагментов матки на переднюю брюшную стенку и брыжейку тонкой кишки у большинства экспериментальных животных (у 45 из 46) после моделирования наблюдали успешное формирование объемных образований в одном и более сайтах. Всего было имплантировано 133 фрагмента матки 46 самкам крыс по 2 фрагмента на переднюю брюшную стенку и по одному — на брыжейку тонкой кишки. Имплантацию ткани на брыжейку кишки не проводили 5 животным в связи с техническими ограничениями. Через 2 недели после моделирования эндометриоза было обнаружено 124 импланта (93,2 %), из которых 95 (71,4 %) были измерены в 3 плоскостях, охарактеризованы и представляли собой объемные образования в половине случаев в виде кист (рис. 1), а во второй половине в виде объемных образований. В 29 случаях (21,8 %) импланты визуализировались, но провести их замеры не представлялось возможным из-за выраженного спаечного процесса в брюшной полости. В местах трансплантации ткани не было обнаружено 9 имплантов (6,8 %). Вероятнее всего, их отсутствие объясняется

расхождением шовного материала и потерей импланта в брюшной полости. При хирургическом способе моделирования эндометриоза наблюдается хорошее приживание имплантов и высокая частота формирования кист, отмечаемые многими исследователями [2, 12].

Во время проведения диагностической лапаротомии из 45 модельных животных у 2 самок не удалось произвести замеры ни одного из имплантов. В дальнейшем они были исключены из эксперимента. Оставшиеся в эксперименте животные по числу обнаруженных и замеренных в 3 плоскостях имплантов распределились следующим образом: 1 имплант был обнаружен у 7 самок крыс (16,3 %); 2 импланта — у 20 (46 %) и 3 импланта — у 16 животных (37,2 %).

Проведен анализ результатов моделирования эндометриоза в зависимости от места локализации имплантов в брюшной полости (рис. 2). При размещении имплантов на брыжейке кишки почти в половине случаев (43,6 %) было невозможно провести замеры имплантов в связи с обширным спаечным процессом в брюшной полости, распространенным, главным образом, в кишечнике (рис. 2, б). В то же время на передней брюшной стенке, несмотря на наличие спаек, импланты успешно визуализировались и были доступны для измерений в 88,4 % случаев (рис. 2, а). При сравнении сайтов трансплантации на левой стороне брюшины с сайтами на брыжейке тех же животных по наличию/отсутствию возможности измерения гетеротопий сайты на левой стороне брюшины оказались более доступными ($p = 0,00018$). То же относится и к сайтам трансплантации на правой стороне брюшины при сравнении с сайтами на брыжейке тех же животных ($p = 0,0011$). Учитывая доступность имплантов для проведения исследований и замеров, на наш взгляд, трансплантация ткани на переднюю брюшную стенку животных при данном способе моделирования является наиболее предпочтительной.

При моделировании эндометриоза отмечены заметные, но не значимые статистически, отличия в проценте формирования кист из фрагментов матки, имплантированных на брыжейку тонкой кишки (68,4 %) и стенку брюшины (46,1 %) (данные не иллюстрированы, $p = 0,7237$, при сравнении каждой из 2 (левой и правой) стенок брюшины с брыжейкой). Это свидетельствует о том, что при ауто трансплантации фрагментов матки в брюшную полость крыс кистозные образования формируются независимо от места локализации ткани.

На следующий день после проведения диагностической лапаротомии все животные были рандомизированы на 4 группы: 1 группа получала ацетомепрегнол ($n = 11$); 2 группа — бутагест ($n = 9$); 3 группа — диеногест ($n = 11$); 4 группа была контрольной ($n = 12$).

Исходные объемы имплантов во всех экспериментальных группах были сопоставимы и составляли от 8,26 до 15,08 мм³ на передней брюшной стенке и от 20,09 до 26,7 мм³ на брыжейке тонкой кишки. Боль-

ший объем имплантов на брыжейке объясняется более частым формированием кист больших размеров в этой области.

Спустя 3 – 6 дней после проведения диагностической лапаротомии в каждой группе произошла гибель животных. При бактериологических посевах из смывов брюшной полости у всех погибших животных была выявлена синегнойная палочка, у 2 крыс при вскрытии был диагностирован парез кишечника.

В итоге число подопытных крыс в 1, 2, 3 и 4 группах составило 8; 7; 7 и 10 животных, соответственно. Состояние оставшихся животных на протяжении всего эксперимента было стабильным. Эстральный цикл самок, как до, так и после применения фармакологических веществ имел регулярный характер, о чем свидетельствовало циклическое чередование всех 4 стадий при мониторинге влажалищных мазков за счет заместительной гормональной терапии этинилэстрадиолом.

Оценка терапевтической эффективности применяемых препаратов

Результаты проводимого лекарственного воздействия оценивали после 3-недельного применения изучаемых гестагеновых препаратов. В 1 группе из 8 модельных животных, получавших ацетомепрегнол, регрессия имплантов произошла у 6 самок. Отсутствие эффекта и увеличение объема импланта было выявлено у 2 крыс.

В группе, получавшей бутагест, из 7 самок уменьшение объема имплантов вплоть до полной резорбции ткани наблюдали у 4 самок, увеличение и разнонаправленный эффект — у 2 и 1 самки, соответственно.

В группе сравнения, получавшей диеногест, полная резорбция эндометриоидных очагов была зафиксирована у 3 животных из 7, в 3 случаях отмечалось уменьшение объема ткани и в 1 случае — разнонаправленный эффект.

У животных контрольной группы (10 крыс) в 3 случаях отмечалось увеличение импланта, у 5 особей — разнонаправленный эффект (включая увеличение, уменьшение и резорбцию очагов), в 1 случае — уменьшение и в 1 — резорбция очага.

После проведения попарных сравнений изменения объема имплантов в результате применения гестагенов между экспериментальными группами и контрольной установлено, что диеногест и ацетомепрегнол значительно подавляют рост эндометриоидных образований ($p = 0,0449$ и $p = 0,0451$, соответственно) (рис. 3). В случае применения бутагеста можно говорить лишь о тенденции к уменьшению размеров гетеротопий ($p = 0,203$). В контрольной группе через 3 недели после диагностической лапаротомии суммарный объем имплантов увеличился и составил 112,4 % от исходных показателей во время диагностических замеров. В экспериментальных группах, получавших ацетомепрегнол, бутагест и диеногест суммарный объем имплантов был значительно меньше и составлял 18,6, 64,8 и

32,5 % от исходных значений соответственно (представленные значения — медианы). Необходимо отметить, что в рамках данного поискового исследования поправка на множественные сравнения при использовании критерия Манна — Уитни не применялась.

Способность синтетических производных 17 α -гидроксипрогестерона подавлять рост эндометриоидных образований в экспериментальной модели хирургически индуцированного эндометриоза объясняется наличием у изучаемых стероидов высокой гестагенной активности, установленной нами ранее на разных моделях у животных в тесте Clauberg-McPhail, Corner-Allen, а также при изучении контрацептивных свойств в комбинации с эстрогенами [1]. Аналог прогестерона ацетомепрегенол, проявивший высокую эффективность, не уступающую диеногесту, в отношении подавления роста эндометриоидных очагов имеет, вероятно, большую перспективу для дальнейших разработок. Изучение дозозависимого эффекта позволит выявить наиболее оптимальную для лечения эндометриоза дозу гестагена, а влияние на экспрессию важных медиаторов ангиогенеза — сосудистого эндотелиального фактора роста и матриксных металлопротеиназ — возможный механизм действия препарата.

ВЫВОДЫ

1. Трансплантация ткани эндометрия на переднюю брюшную стенку крыс при моделировании эндометриоза обеспечивает лучшую доступность имплантов для проведения исследований и замеров, по сравнению с трансплантацией ткани на брыжейку тонкой кишки. Кроме того, при данной локализации уменьша-

ется травматизация животных и длительность оперативного вмешательства во время моделирования и диагностики заболевания.

2. Ацетомепрегенол, бутагест и диеногест при ежедневном введении (внутрижелудочно через зонд) в течение 21 дня в дозе 1 мг/кг уменьшают объем очагов экспериментального эндометриоза у крыс на 81,4, 35,2 и 67,5 % при $p = 0,0451$, $p = 0,203$ и $p = 0,0449$, соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Корхов, Е. А. Лесик, М. А. Петросян, *Ж. акушерства и женских болезней*, **53**(2), 16 – 19 (2004).
2. М. А. Петросян, Н. Н. Балашова, Л. С. Полянских и др., *Ж. акушерства и женских болезней*, **65**(S), 19 – 21 (2016).
3. *Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация*, Л. В. Адамян (ред.), Москва (2013).
4. M. P. Andres, L. A. Lopes, E. C. Baracat, S. Podgaec, *Arch. Gynecol. Obstet.*, **292**(3), 523 – 529 (2015).
5. R. F. Casper, *Fertil Steril.*, **107**(3), 533 – 536 (2017).
6. S. Ferrero, V. Remorgida, P. L. Venturini, N. Bizzarri, *BMJ Clin Evid.*, 2015, article 0802, 8p. (2015).
7. A. D. Greene, S. A. Lang, J. A. Kendziorski, et al., *Reproduction*, **152**(3), 63 – 78 (2016).
8. Y. Katsuki, Y. Takano, Y. Futamura, et al., *Eur. J. Endocrinol.*, **138**(2), 216 – 226 (1998).
9. N. Pullen, C. Birch, G. Douglas, et al., *Human Reproduct. Update*, **17**(6), 791 – 802 (2011).
10. R Core Team, *R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria (2017).
11. A. Vanhie, C. Tomassetti, K. Peeraer, et al., *Expert Opinion Ther. Targets*, **20**(5), 593 – 600 (2016).
12. M. W. Vernon, E. A. Wilson, *Fertil Steril.*, Nov, **44**(5), 684 – 694 (1985).

Поступила 18.05.18

INFLUENCE OF PROGESTERONE ANALOGS ON ENDOMETRIOID HETEROTOPIA IN EXPERIMENTAL MODEL OF ENDOMETRIOSIS

M. A. Petrosyan^{1*}, N. N. Balashova¹, L. S. Polyanskikh¹, E. V. Baziyan¹, T. G. Tral¹, L. Kh. Fasakhutdinova², A. V. Razygraev^{1,3}, and N. S. Saprnov⁴

¹ D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Mendeleevskaya Liniya 3, St. Petersburg, 199034 Russia

² Department of Biology, St. Petersburg State University, Mendeleevskaya Liniya 7/9, St. Petersburg, 199034 Russia

³ St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, ul. Prof. Popova 14, St. Petersburg, 197376 Russia

⁴ Institute of Experimental Medicine, ul. Akad. Pavlova 12, St. Petersburg, 197376 Russia

* e-mail: mariya@labpharm.spb.ru

We have assessed the experimental model of endometriosis in rats with various localization of implanted tissue and studied the influence of highly active analogs of progesterone on endometriotic foci. Surgical induction of endometriosis was performed by autotransplantation of endometrium fragments onto the anterior abdominal wall and mesentery of the small intestine. Acetomepregenol and butagest (synthetic derivatives of 17 α -hydroxyprogesterone) were used as test preparations, while dienogest was used as the reference drug. Both test preparations previously showed high gestagen activity *in vivo*. Dienogest (highly active gestagen) was used as a reference preparation. All steroidal preparations were injecting at a dose of 1 mg/kg daily for 3 weeks after diagnostic laparotomy, which confirmed viability of the implanted tissue. The effectiveness of gestagens was determined by a change in the volume of implants and their resorption. In addition, morphological examination of implant tissue was carried out. Considering median values, the volume of implants decreased by 18.6% and 32.5% when acetomepregenol and dienogest were used, respectively ($p = 0.0451$ and 0.0449 for single comparison to control, respectively, without adjustments for repeated comparisons). Butagest also decreased the volume of endometriotic foci, but differences from control were not significant. The pilot study performed provides a basis for further research aimed at studying the dose-dependent effect of acetomepregenol, its mechanism of action, and safety.

Keywords: endometriosis; gestagens; surgical model of endometriosis; dienogest; rats.